

4



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 43 456 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 100 43 456.8  
㉔ Anmeldetag: 4. 9. 2000  
㉕ Offenlegungstag: 14. 3. 2002

⑤① Int. Cl. 7:  
**A 61 K 31/505**  
A 61 K 31/551  
A 61 K 31/4164  
A 61 K 7/075  
A 61 K 7/42  
A 61 K 7/48

DE 100 43 456 A 1

⑦① Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,  
80538 München

⑦② Erfinder:  
Bürger, Joachim, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE;  
Marchio, Francois, Scarsdale, N.Y., US

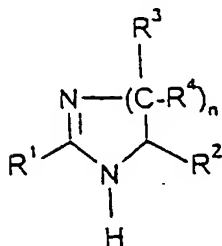
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur Stabilisierung von p53

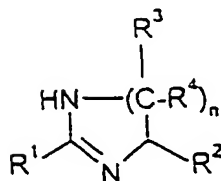
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b,

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

zur Stabilisierung von p53.  
Diese Verbindungen werden erfindungsgemäß üblicherweise in Form einer topischen Zusammensetzung verwendet.



1a



1b

einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin  
R<sup>1</sup> H oder alkyl,  
R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,  
n 1, 2 oder 3,

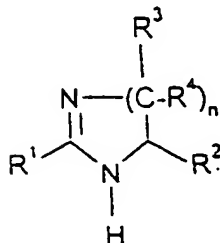
DE 100 43 456 A 1

## Beschreibung

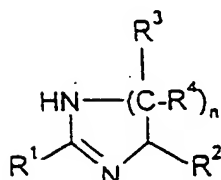
- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten zur Stabilisierung von p53.
- 5 [0002] In den westlichen Industrieländern hat sich Krebs zu einer der am meisten gefürchteten Krankheiten entwickelt. Dies liegt zum einen daran, dass für manche Krebsarten noch keine wirksame Therapie gefunden wurde oder dass der jeweilige Krebs entweder gegen Chemotherapie oder Strahlentherapie resistent geworden ist. Es wird davon ausgegangen, dass Krebs die Todesursache von 1/5 der Menschen in den westlichen Industrienationen ist.
- 10 [0003] Der Prozeß der Entstehung von Krebs wird als Cancerogenese bezeichnet. Nach den gegenwärtigen Vorstellungen entstehen die Zellen eines Tumors aus einer gemeinsamen Stammzelle (Klonalität). Der Prozess, in dem eine Zelle zur Krebszelle entartet, d. h. eine maligne Transformation auftritt, wird auf die Umgehung oder Störung der normalen Zellwachstumskontrolle zurückgeführt. Bei fehlerhaften Zellteilungen kann es zur Umordnung von Chromosomen oder Chromosomenteilen ohne Wiederherstellung durch zelleigene Reparaturmechanismen kommen. Dies hat die Aktivierung von vorhandenen Genen mit zentraler Bedeutung für die Regulation von Zellaktivitäten, sogenannten Oncogenen, zur Folge. Diese Oncogene führen zur Störung der Wachstumskontrolle, z. B. durch die Produktion von Wachstumsfaktoren, die wieder auf die Zelle stimulierend rückwirken. Die unkontrollierte Steigerung der Zellvermehrung lässt biochemische und physikalische Veränderungen entstehen, die zum weiteren Verlust von Wachstumshemmung (Autonomie), zu zellulären und histologischen Abnormalitäten und zur Entdifferenzierung (Anaplasie) sowie Streuung über den gesamten Organismus (Metastasen) führen.
- 20 [0004] Als ursächliche Bedingungen für die Krebsentstehung sieht man genetische Faktoren, ionisierende Strahlen, UV-Licht, Viren und die Einwirkung von Carzinogenen in Form von Tabakrauch, Nahrung, Medikamenten oder durch Arbeitsplatz- oder umweltbedingte Aufnahme an. Auch die mangelnde Abwehr von Tumorzellen infolge von Störungen des Immunsystems trägt zur Entstehung von Krebserkrankungen bei. Hier liegt auch der Ansatzpunkt psychophysiologischer Theorien, die die Beteiligung von Stress und psychischen Faktoren berücksichtigen.
- 25 [0005] Die Verbindung zwischen Cancerogenese und Mutagenese wurde für drei Krebsfaktoren festgestellt:
- chemische Carzinogene, die einfache lokale Veränderungen in der DNA-Sequenz verursachen;
  - ionisierende Strahlung, die Chromosomenbrüche herbeiführen und Translokationen verursachen kann; und
  - Viren, die fremde DNA in die Zellen einführen.
- 30 [0006] Es wird davon ausgegangen, dass die Zelle Mechanismen besitzt, um zu verhindern, dass die Fremd-DNA der Viren bzw. Bakterien an ihre Tochterzellen weitergegeben wird. Dies führte dazu, dass sich Krebsforscher den Tumor- oder Wachstumssuppressorgenen, insbesondere dem p53-Gen, zuwandten.
- 35 [0007] Das p53-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des menschlichen Chromosoms 17, Bande 13 und ist ungefähr 20 Kilobasen (kb) lang. Dieses Gen ergibt ein 2,8 kb mRNA-Transkript und codiert für ein 53 kD Phosphorprotein, welches 393 Aminosäuren enthält.
- [0008] Das p53-Protein ist in der Lage, zu speziellen Sequenzen zu binden, und es wird angenommen, dass es ein Transkriptionsfaktor ist.
- 40 [0009] Das p53 reagiert auf DNA-Schäden oder abnorme Wachstumsbedingungen, indem es die Zelle in der G1-Phase der DNA-Replikation (Ruhephase) arretieren kann. Durch DNA-Strangbrüche und AT-Genprodukte wird die p53-Proteinsynthese verstärkt. Die p53-Proteine verstärken ihrerseits die Bildung negativer Wachstumsfaktoren und hemmen die DNA-Replikation, positive Wachstumsfaktoren und GTP-Synthese via IMP-Dehydrogenase.
- [0010] Ein weiterer Aspekt dieser Art der Regulierung beinhaltet die Kontrollfunktion von p53 in der Zelle, bei zu stark beschädigten Zellen den kontrollierten Zelltod oder Apoptosis herbeizuführen, bevor diese Zellen zu Tumoren heranwachsen können. Somit hat p53 eine bestimmte Rolle in der Zellantwort zur UV-Strahlung durch die Inhibition der DNA-Synthese, gefolgt von einer DNA-Schädigung.
- 45 [0011] Als am häufigsten zu beobachtende genetische Veränderung in menschlichen malignen Tumorzellen kommt es zu Veränderungen des p53-Gens und seines codierten Proteins. Insbesondere sind die Erbanlagen für p53 besonders häufig in Hauttumorzellen mutiert, wenn diese durch UV-Licht verursacht wurden. Eine übermäßige Sonnenstrahlung kann die Entstehung von Hauttumoren verursachen.
- 50 [0012] Eine Zelle, die p53-defizient ist oder mutiertes P53 exprimiert, tritt nicht in die G1-Arretierung oder die G0-Phase (Apoptosis) ein. Diese Unfähigkeit des mutierten p53 Apoptosis einzuleiten, kann ebenfalls erklären, warum die Strahlungstherapie in der Behandlung von verschiedenen Tumorzellen unwirksam ist.
- [0013] Es gibt verschiedene Arten, wie die p53-Funktion deaktiviert werden kann. Dazu zählen Missense-Mutationen, Deletionen oder Nonsense-Mutationen des Gens, die dazu führen, dass das Protein nicht oligomerisiert oder tetramere Komplexe bilden kann, die zu speziellen DNA-Sequenzen binden können. Das p53-Gen besitzt mehrere "hot spots", d. h. Genbereiche, die schnell mutieren können. Weiterhin ist das p53-Gen sehr empfindlich gegenüber UV-Strahlen, welche leicht zu einer Mutation und dem damit verbundenen Funktionsverlust von p53 führen.
- 55 [0014] Da die Bedeutung von p53 insbesondere bei der Entstehung von Hauttumoren erkannt wurde, wurden bereits Vorschläge gemacht, wie die Wächterfunktion von p53 auch in Hautzellen funktionieren kann, in denen das p53-Gen durch starke Sonneneinstrahlung mutiert wurde. So wird in Bild der Wissenschaft 2/96, Seite 108 beschrieben, dass vorgeschlagen wurde, biotechnisch hergestelltes p53-Protein in eine Lipidhülle zu verpacken und so in die Hautzellen zu verfrachten. Dieses p53-Präparat in Form einer Creme soll potentielle Krebszellen ausmerzen und möglicherweise sogar vorhandenen Hautkrebs zurückbilden. Dieses Verfahren ist jedoch durch die Verwendung von p53 selbst sehr aufwendig und kostspielig.
- 65 [0015] Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die p53 auf DNA- und Protein-Ebene stabilisiert. Es soll somit eine Mutation und ein damit verbundener Funktionsverlust von p53 verringert werden, um die Apoptosis auch bei Tumorzellen einleiten zu können. Gleichzeitig soll die Synthese von p53

stimuliert werden, so dass unter Stressbedingungen, wie UV-Strahlung und chemischen Noxen, p53 in ausreichender Konzentration zur Verfügung steht.

[0016] Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b,



1a



1b

einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten,

zur Stabilisierung von p53.

[0017] Die Verbindungen der Formeln 1a und 1b, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formeln 1a und 1b und die stereoisomere Form der Verbindungen der Formeln 1a und 1b werden nachstehend auch als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

[0018] Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Ectoin-Derivate besitzen den Vorteil, daß sie nicht in den Zellstoffwechsel eingreifen. Ectoin und Ectoin-Derivate werden bereits in der DE 43 42 560 als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben.

[0019] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in den topischen Zusammensetzungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen.

[0020] Als erfindungsgemäß verwendete Verbindungen sind diejenigen bevorzugt, worin R<sup>1</sup> H oder CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> H oder COOH, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Von den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) besonders bevorzugt.

[0021] Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z. B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin, β-Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, γ-Aminobutyrat, Nε-Acetyllysin, Nδ-Acetylmethionin, Nγ-Acetyldiaminobutyrat und Nα-Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

[0022] Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

[0023] Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin, β-Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin, γ-Aminobutyrat, Nε-Acetyllysin, Nδ-Acetylmethionin, Nγ-Acetyldiaminobutyrat und Nα-Acetyldiaminobutyrat.

[0024] Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in zwei oder drei Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

[0025] Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH<sub>3</sub>, die Ethylgruppe C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, die Propylgruppen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sowie die Butylgruppen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

[0026] Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze, die von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)amin abgeleitet sind. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

- [0027] Verbindungen der Formeln 1a und 1b, in denen basische und saure Gruppen, wie Carboxyl- oder Aminogruppen, in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.
- [0028] Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wird in der DE 43 42 560 beschrieben. (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629–1638).
- [0029] Ectoin oder Ectoin-Derivate werden erfindungsgemäß üblicherweise in Form einer topischen Zusammensetzung verwendet. Möglich ist auch deren Verwendung im pharmazeutischen Bereich und/oder im Nahrungsmittelbereich.
- [0030] Die Herstellung der topischen Zusammensetzung erfolgt, indem mindestens eine der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.
- [0031] Die topischen Zusammensetzung auf der Grundlage mindestens einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung wird äußerlich auf der Haut oder den Hautadnexen angewendet.
- [0032] Als Anwendungsform seien z. B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden der Zusammensetzung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.
- [0033] Bevorzugte Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel und Geruchverbesserer. Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.
- [0034] Puder und Sprays können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchsucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether.
- [0035] Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöle, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- [0036] Suspensionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspensionsmittel, z. B. ethoxylierte 1 stearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- [0037] Seifen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- [0038] Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobornsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionaten, Imidazoliumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidesulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- [0039] Gesichts- und Körperöle können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie synthetische Öle, wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle, wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- [0040] Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.
- [0041] Mindestens eine erfindungsgemäß verwendete Verbindung liegt in der topischen Zusammensetzung in einer Menge von vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,001 bis 10 Gew.-%, insbesondere bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vor.
- [0042] Vorzugsweise werden neben Ectoin oder den Ectoin-Derivaten zusätzlich mindestens ein Antioxidationsmittel und/oder UV-Filter verwendet.
- [0043] Es können erfindungsgemäß die aus der Fachliteratur bekannten Antioxidationsmittel verwendet werden, z. B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide, wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Di-aurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin), ferner (Metall-) Chelatoren (z. B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z. B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbyl-phosphat, Ascorbylacetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzocharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol,

Camosin, Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajarsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

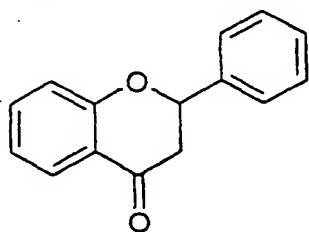
[0044] Mischungen von Antioxidationsmitteln sind ebenfalls geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen, enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z. B. Oxyne<sup>®</sup> AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z. B. Oxyne<sup>®</sup> K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z. B. Oxyne<sup>®</sup> L LIQUID), DL- $\alpha$ -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z. B. Oxyne<sup>®</sup> LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z. B. Oxyne<sup>®</sup> 2004).

[0045] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Antioxidationsmittel Butylhydroxytoluol verwendet. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird als Antioxidationsmittel eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen, verwendet.

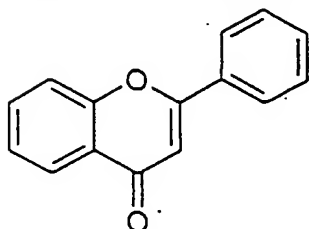
[0046] Als Flavanoide werden die Glycoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavanolen), Auronen, Isoflavonen und Rutenoniden aufgefaßt (Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d. h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

[0047] Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

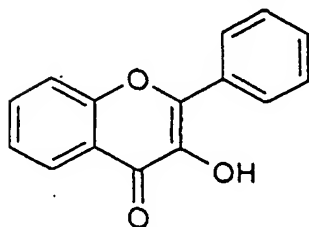
[0048] Die Flavanoide sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



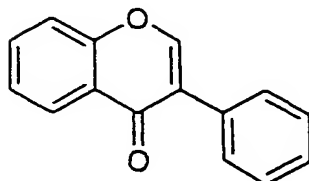
[0049] Die Flavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



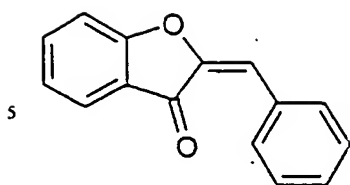
[0050] Die 3-Hydroxyflavone (Flavonoie) sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



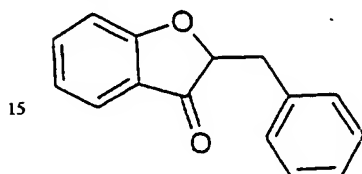
[0051] Die Isoflavone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



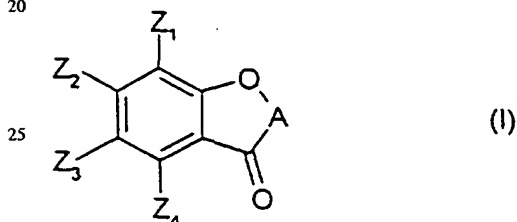
[0052] Die Aurone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:



10 [0053] Die Coumaranone sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet:

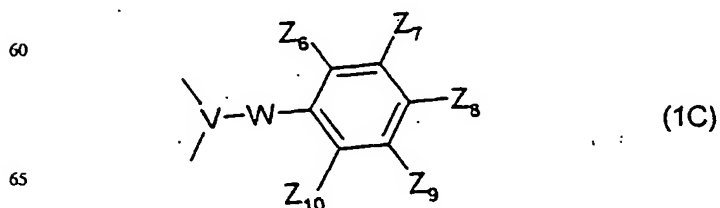
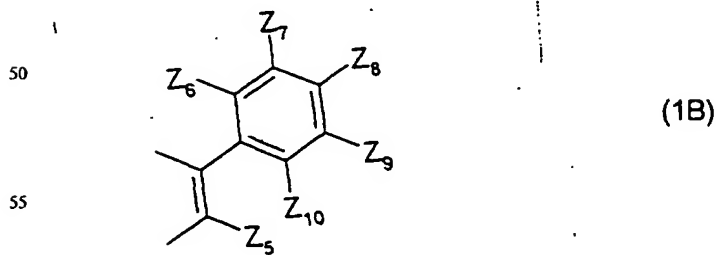
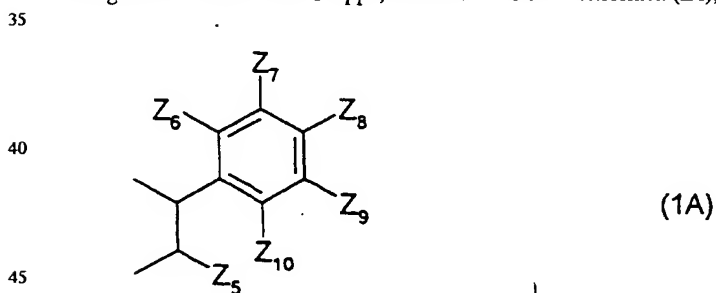


20 [0054] Vorzugsweise werden die Flavonoide und Coumaranone ausgewählt aus den Verbindungen der Formel (I):



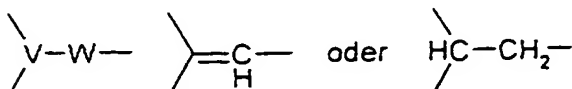
30 worin bedeuten:

Z<sub>1</sub> bis Z<sub>4</sub> jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglycosidreste, wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können und wobei an die Hydroxygruppen der genannten Reste auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann, A ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus den Teilformen (IA), (IB) und (IC)



65 Z<sub>5</sub> H, CH oder OR,

R einen Mono- oder Oligoglycosidrest,  
Z<sub>6</sub> bis Z<sub>10</sub> die Bedeutung der Reste Z<sub>1</sub> bis Z<sub>4</sub> besitzen, und



5

[0055] Die Alkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit der Formel -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H, wobei m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 und insbesondere 1 bis 5 bedeutet.

[0056] Die Hydroxyalkoxygruppen sind vorzugsweise linear und besitzen 2 bis 12, vorzugsweise 2 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit der Formel -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, wobei n 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, insbesondere 2 bis 5 und besonders bevorzugt 2 bedeutet.

[0057] Die Mono- und Oligoglycosidreste sind vorzugsweise aus 1 bis 3 Glycosideinheiten aufgebaut. Vorzugsweise werden diese Einheiten ausgewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl, sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

[0058] In einer bevorzugten Ausführungsform besitzen

Z<sub>1</sub> und Z<sub>3</sub> die Bedeutung H,

Z<sub>2</sub> und Z<sub>4</sub> eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy,

Z<sub>5</sub> die Bedeutung H, OH oder einen Glycosidrest, der aus 1 bis 3, vorzugsweise aus 1 oder 2, Glycosideinheiten aufgebaut ist,

Z<sub>6</sub>, Z<sub>9</sub> und Z<sub>10</sub> die Bedeutung H, und

Z<sub>7</sub> und Z<sub>8</sub> eine andere Bedeutung als H, insbesondere bedeuten sie OH, Methoxy, Ethoxy oder 2-Hydroxyethoxy.

[0059] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform, insbesondere, wenn die Wasserlöslichkeit der Flavonoide und Coumaranone gesteigert werden soll, ist an die Hydroxygruppen eine Sulfat- oder Phosphatgruppe gebunden. Geeignete Gegenionen sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wobei diese z. B. aus Natrium oder Kalium ausgewählt werden.

[0060] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die Flavonoide ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Anthocyanidin (Cyanidin), Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxeerutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyluteolin (Troxeuteolin) sowie deren Sulfaten und Phosphaten.

[0061] Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxeerutin bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Troxeerutin.

[0062] Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.

[0063] Die Antioxidationsmittel werden erfindungsgemäß in üblichen Mengen in der topischen Zusammensetzung verwendet.

[0064] Weiterhin können erfindungsgemäß die aus der Fachliteratur bekannten UV-Filter verwendet werden.

[0065] Als geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z. B. Benzylidenkampferderivate, wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z. B. Eusolex® 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z. B. Mexoryl® SD),
- Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]acrylamid (z. B. Mexoryl® SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium-methylsulfat (z. B. Mexoryl® SK) oder
- α-(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z. B. Mexoryl® SL),

45

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane, wie

- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z. B. Eusolex® 9020) oder
- 4-Isopropylidibenzoylmethan (z. B. Eusolex® 8020),

50

Benzophenone, wie

- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z. B. Eusolex® 4360) oder
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z. B. Uvinul® MS-40),

55

Methoxyzimsäureester, wie

- p-Methoxyzimsäure-2-ethylhexylester (z. B. Eusolex® 2292),
- p-Methoxyzimsäureisopentylester, z. B. als Gemisch der Isomere (z. B. Neo Heliopan® E 1000),

60

Salicylatderivate, wie

- 2-Ethylhexylsalicylat (z. B. Eusolex® OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z. B. Megazol®) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z. B. Eusolex® HMS),

65

4-Aminobenzoesäure und Derivate davon, wie

- 4-Aminobenzoesäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester (z. B. Eusolex® 6007), ethoxylierte 4-Aminobenzoesäure-  
thylester (z. B. Uvinul® P25),

und weitere Substanzen, wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z. B. Eusolex® OCR),
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z. B. Eusolex 232),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre  
Salze (z. B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z. B. Uvinul® T 150).

[0066] Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 8 Gew.-%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

[0067] Weitere geeignete organische UV-Filter sind z. B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3, 3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z. B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z. B. Uvasorb® HEB),
- $\alpha$ -(Trimethylsilyl)- $\omega$ -(trimethylsilyloxy)poly[oxy(dimethyl)] [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5% methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n  $\approx$  60) (z. B. Parsol® SLX),
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol (z. B. Tinosorb® M),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure, Mononatriumsalz),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure, Monokaliumsalz und
- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (z. B. Tinosorb® S).

[0068] Diese organischen Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 15 Gew.-%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

[0069] Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide, z. B. gecoatetes Titandioxid (z. B. Eusolex® T-2000 oder Eusolex® T-Aqua), Zinkoxide (z. B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-%, in der erfindungsgemäß verwendeten topischen Zusammensetzung eingesetzt.

[0070] Bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid, Titandioxid, 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1, 3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze.

[0071] Besonders bevorzugte UV-Filter sind Zinkoxid und Titandioxid.

[0072] Wird Titandioxid erfindungsgemäß verwendet, ist es bevorzugt, daß neben Titandioxid zusätzlich ein oder mehrere weitere UV-Filter, ausgewählt aus 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze, verwendet werden.

[0073] Es ist insbesondere bevorzugt, daß neben Titandioxid zusätzlich die UV-Filter 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon und/oder p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester verwendet werden.

[0074] Ectoin oder Ectoin-Derivate können erfindungsgemäß als Arzneimittel zur Stabilisierung von p53 verwendet werden. Zum einen kommen eine prophylaktische Anwendung, d. h. eine Anwendung vor einer Stressbelastung, wie UV-Licht oder chemischen Noxen, oder eine therapeutische Anwendung infolge dieser Stressbelastung, z. B. als "After-Sun-Präparat", in Frage. Eine kosmetische Verwendung und eine Verwendung im Nahrungsmittelbereich ist ebenfalls möglich. Die erfindungsgemäße Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten führt dabei zu einer Stabilisierung von p53 auf DNA- und Proteinebene in den Zellen, so dass die natürliche Reparatur und die Schutzmechanismen der Haut und anderer Gewebe verbessert werden. Die Mutation des p53-Gens durch UV-Licht oder chemische Noxen kann durch Ectoin oder Ectoin-Derivate weitgehend verhindert werden, so dass krebbsgeschädigte Zellen durch p53 abgetötet werden können, bevor sie zu Krebsherden heranwachsen. Desweiteren führen Ectoin oder Ectoin-Derivate zu einer höheren Konzentration an p53 unter Stressbedingungen, da Ectoin die Synthese von p53 stimuliert. Das p53-Protein wird durch Ectoin oder Ectoin-Derivate geschützt, indem der Wirkstoff eine Hydrathülle um das Protein bildet. Dies führt dazu, dass Wassermoleküle aus der Proteinstruktur von p53 nicht entfernt werden können, so dass die 3D-Struktur des p53-Proteins konserviert wird. Insgesamt kommt es damit zu einer Verbesserung des Abwehrstatus der Zellen, insbesondere der Hautzellen.

[0075] Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erhält-



# DE 100 43 456 A 1

lich oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

[0076] Die INCI-Namen der verwendeten Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen werden definitionsgemäß in englischer Sprache angegeben):

Rohstoff	INCI-Name	
Mandelöl	Sweet Almond Oil (Prunus Dulcis)	5
Eutanol G	Octyldodecanol	
Luvitol EHO	Cetearyl Octanoate	
Oxyxyn K flüssig	PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, Ascorbic Acid, Citric Acid	10
Panthenol	Panthenol	
Kanon F flüssig	Sorbitol	
Sepigel 305	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7	
Paraffin, dünnflüssig	Mineral Oil (Paraffinum Liquidum)	
Mirasil CM 5	Cyclomethicone	15
Arlacel 165	Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate	
Germaben II	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben	
Parfüm Bianca	Parfüm	
Abil WE 09	Polyglyceryl-4 Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate	20
Jojobaöl	Jojoba Oil (Buxus Chinensis)	
Cetiol V	Decyl Oleate	
Prisorine IPIS 2021	Isopropyl Isostearate	
Ricinusöl	Castor Oil (Ricinus Communis)	25
Lunacera M	Cera Microcristallina	
Miglyol 812 Neutralöl	Caprylic/Capric Triglyceride	
Eusolex T-2000	Titanium Dioxide, Alumina, Simethicone	

## Beispiel 1

[0077] Aus folgenden Komponenten wird ein Hautpflegegel (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

		Gew.-%	
A) Mandelöl	(2)	8,0	35
Eutanol G	(3)	2,0	
Luvitol EHO	(4)	6,0	40
Oxyxyn K flüssig (Art.-Nr. 108324)	(1)	0,05	
B) Panthenol (Art.-Nr. 501375)	(1)	0,5	45
Karion F flüssig (Art.-Nr. 102993)	(1)	4,0	
Konservierungsmittel		q.s.	50
Wasser, demineralisiert		ad 100	
C) Sepigel 305	(5)	3,0	55
D) RonaCare™ Ectoin	(1)	1,0	
Als Konservierungsmittel können 0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder 0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757) verwendet werden.			60

## Herstellung

[0078] Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C eingetragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt, bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugegeben, und

es wird bis zur Homogenität gerührt.

[0079] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Gustav Heess, Stuttgart
- (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (4) BASF AG, Ludwigshafen
- (5) Seppic, Frankreich

#### Beispiel 2

[0080] Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			<u>Gew.-%</u>
A)	Paraffin, dünnflüssig (Art.-Nr. 107174)	(1)	8,0
	Isopropylmyristat (Art.-Nr. 822102)	(1)	4,0
	Mirasil CM 5	(2)	3,0
	Stearinsäure	(1)	3,0
	Arlacel 165	(3)	5,0
B)	Glycerin, 87% (Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
	Germaben II	(4)	0,5
	Wasser, demineralisiert		ad 100
C)	Parfüm Bianca	(5)	0,3
D)	RonaCare™ Ectoin	(1)	1,0

#### Herstellung

[0081] Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, die Phasen C und D werden zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

[0082] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Rhodia
- (3) ICI
- (4) ISP
- (5) Dragoco

#### Beispiel 3

[0083] Aus folgenden Komponenten wird eine Sonnenschutzlotion (W/O), enthaltend Ectoin, hergestellt:

			<u>Gew.-%</u>	
A) Abil WE 09	(2)		5,0	
Jojoba Öl	(3)		6,0	5
Cetiol V	(4)		6,0	
Prisorine 2021	(5)		4,5	10
Ricinusöl	(6)		1,0	
Lunacera M	(7)		1,8	
Miglyol 812 Neutralöl	(8)		4,5	15
B) Eusolex T-2000	(Art.-Nr. 105373)	(1)	3,0	
Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	2,0	20
Natriumchlorid	(Art.-Nr. 106400)	(1)	0,4	
Konservierungsmittel			q.s.	25
Wasser, demineralisiert			ad 100	
C) Parfüm	(5)		0,3	
				30
D) RonaCare™ Ectoin	(1)		1,0	

Als Konservierungsmittel können  
 0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder  
 0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)  
 verwendet werden.

#### Herstellung

[0084] Zunächst wird Eusolex T-2000 in Phase B eingerührt und auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase A auf 75°C erwärmt, und unter Rühren wird Phase B langsam zugegeben. Es wird bis zur Homogenität gerührt und anschließend unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Danach werden die Phasen C und D zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt:

[0085] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Th. Goldschmidt AG, Essen
- (3) H. Lamotte, Bremen
- (4) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (5) Unichema, Emmerich
- (6) Gustav Heess, Stuttgart
- (7) H. B. Fuller, Lüneburg
- (8) Hüls Troisdorf AG, Witten

#### Beispiel 4

[0086] Aus folgenden Komponenten wird eine Hautpflegecreme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

A) Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174)	(1)	8,0
Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102)	(1)	4,0
5 Mirasil CM 5		(2)	3,0
Stearinsäure		(1)	3,0
10 Arlacel 165 V		(3)	5,0
B) Glycerin, 87%	(Art.-Nr. 104091)	(1)	3,0
15 Germaben II		(4)	0,5
Wasser, demineralisiert			ad 100
20 C) RonaCare™ Ectoin		(1)	2,5

## Herstellung

25 [0087] Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, Phase D wird zugegeben, und es wird bis zur Homogenität gerührt.

[0088] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt  
 30 (2) Rhodia  
 (3) ICI  
 (4) ISP

## Beispiel 5

## Haartonicum mit Ectoin

ROHSTOFF	INCI	Gew.%
40 MERCARE® Biotin	(1) Biotin	0,05
Art. Nr. 130220		
RonaCare™ Ectoin	(Ectoin)	1,00
45 Art. Nr. 130200		
Octopirox	(2) Piroctone Olamine	0,10
D(+)-Pantothenyl Alcohol	(3) Panthenol	0,30
50 (Art.Nr. 501375)		
Salicylsäure	(1) Salicylic Acid	0,10
(Art. Nr. 100631)		
N-Cetyl-N,N,N-trimethyl-	(1) Cetrimonium Bromide	0,10
55 ammoniumbromid		
(Art. Nr. 102343)		
Dragopiant Hamamelis	(4) Aqua, Alcohol Dentat., Hamamelis	1,00
	Virginiana	
60 2-Propanol	(1) Isopropyl Alcohol	45,00
(Art.-Nr. 100995)		
Demin. Wasser	Aqua	ad 100

## Herstellung

[0089] Biotin wurde in Wasser und 2-Propanol gelöst. Anschließend wurde Ectoin gelöst und die restlichen Rohstoffe

wurden unter Rühren hinzugefügt.

[0090] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Hoechst

(2) BASF

(3) Dragoco

5

#### Beispiel 6

2 in 1 Shampoo

10

ROHSTOFF		INCI	Gew.%	
Jaguar C-162	(2)	Hydroxypropyl Guar	0,20	15
		Hydroxypropyltrimonium Chloride		
Miranol Ultra C32	(2)	Sodium Cocoamphoacetat	10,00	
Texapon NSO	(3)	Sodium Laureth Sulfate	32,00	
Nicotinamid (Vitamin B3)	(1)	Niacinamid	0,10	20
(Art.Nr. 130179)				
(D+)-Biotin (Vitamin H)	(1)	Biotin	0,05	
(Art. Nr. 130220)				
RonaCare™ Ectoin	(1)	(Ectoin)	1,00	25
(Art. Nr. 130200)				
D-Panthenol	(4)	Panthenol	0,50	
Natriumchlorid	(1)	Sodium Chloride	1,0	
(Art.Nr. 106400)				30
Parfüm		Parfum		
Konservierungsmittel			q. s.	
Zitronensäure	(1)	Citric Acid	q. s.	
(Art.Nr. 130137)				35
Demin. Wasser		Aqua	ad 100	

#### Herstellung

40

[0091] Jaguar C-162 wurde in Wasser dispergiert und mit Zitronensäure hydratisiert. Die restlichen Rohstoffe wurden in der angegebenen Reihenfolge unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde mit NaCl die Viskosität und mit Zitronensäure der pH-Wert eingestellt.

[0092] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

45

(2) Rhodia

(3) Cognis GmbH

(4) BASF AG

50

55

60

65

# DE 100 43 456 A 1

## Beispiel 7

### Hair Styling Gel

5	ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
	A			
10	Perlglanzpigmente	(1)		1,00
	Carbopol ETD 2001	(2)	Carbomer	0,50
15	2-Propanol z.A.	1.09634 (1)	Isopropyl Alcohol	20,00
	Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	30,00
	B			
20	Luviskol K 30 Pulver	(3)	PVP	1,60
	Germaben II	(4)	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben	0,20
25	Triethanolamin reinst	108377 (1)	Triethanolamine	1,20
	RonaCare™ Ectoin	130200 (1)	(Ectoin)	1,00
30	Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	45,60

### Herstellung

35 [0093] Das Perlglanzpigment wurde im Wasser/Propanol-Gemisch der Phase A dispergiert und das Carbopol wurde unter Rühren eingestreut. Nach vollständiger Lösung wurde die vorgelöste Phase B langsam eingeührt.

### Bemerkungen

40 [0094] Empfohlene Perlglanzpigmente sind Interferenzpigmente, Silberpigmente, Goldpigmente, Eisenoxidpigmente.  
 [0095] Bezugsquellen:  
 (1) Merck KGaA  
 (2) BF Goodrich GmbH  
 (3) BASF AG  
 45 (4) ISP Global Technologies

## Beispiel 8

### Syndet-Waschstück

50	ROHSTOFF	INCI	Gew. %
	Zetasap 813 A	(2) Disodium Lauryl Sulfosuccinate, So-	90,0
55		dium Cocoyl Isothionate, Cetearyl Alcohol, Corn Starch, Gly-	
		ceryl Stearate, Paraffin, Titanium Dioxide	
60	RonaCare™ Ectoin	(1) (Ectoin)	1,00
	(Art.-Nr. 130200)		
	Parfüm	Parfum	1,00
	Demin. Wasser	Aqua (Water)	8,00
65	[0096] Bezugsguellen:		
	(1) Merck KGaA		
	(2) Zschimmer & Schwarz		

# DE 100 43 456 A 1

Beispiel 9

Duschgel

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%	
A				5
Timiron Splendid Green	1.17477	(1) CI 77891 (Titanium Dioxide), Mica, Silica	0,10	10
Keltrol T		(2) Xanthan Gum	0,75	
Wasser, demineralisiert		Aqua Water)	62,10	15
B				
Plantacare 2000		(3) Decyl Glucoside	20,00	
Texapon ASV		(3) Magnesium Oleth Sulfate, So- dium Oleth Sulfate, Magnesium Laureth-8 Sulfate, Sodium Laureth-8 Sulfate, Magnesium Laureth Sulfate, Sodium Laureth Sulfate	0,65	20
Bronidox L		(3) Propylene Glycol 5-Bromo-5- Nitro-1,3-dioxane	0,20	25
Parfümöl Everest 79658 SB		(4) Parfum	0,05	30
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00	
C				
Citronensäure Monohydrat	130137	(1) Citric Acid	0,15	35
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	10,00	

Herstellung

[0097] Für Phase A wurde das Pigment in das Wasser eingerührt. Keltrol T wurde unter Rühren langsam eingestreut und es wurde gerührt, bis es gelöst war. Die Phasen B und C wurden nacheinander hinzugefügt, und es wurde dabei lang-

sam gerührt, bis alles homogen verteilt war.

[0098] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Kelco

(3) Cognis GmbH

(4) Haanmann & Reimer GmbH

# DE 100 43 456 A 1

## Beispiel 10

### Babypuder

5	ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
	A			
10	IR 3535 TM	111887	(1) Ethylbutylacetylaminopropionate	4,00
	B			
15	Magnesiumhydroxid-carbonat	105827	(1) Magnesium Carbonate Hydroxi- de	10,00
	Dry Flo PC		(2) Aluminium Starch Octenylsuccinate	86,00
20	RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00

## 25 Herstellung

[0099] Phase B wurde vorgelegt und mit einem Propellerrührer gemischt. Unter Rühren wurde tropfenweise Phase A zugeben.

[0100] Bezugsquellen:

- 30 (1) Merck KGaA  
(2) National Starch & Chemical

## Beispiel 11

### O/W After Sun Lotion

35	ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
	A			
40	MERCARE® Bisabolol	130170	(1) Bisabolol	0,30
	Montanov 68		(2) Cetearyl Alcohol, Cetearyl Glucoside	4,00
45	Miglyol 812, Neutralöl		(3) Caprylic/Capric Triglyceride	12,00
	Mirasil CM5		(4) Cyclomethicone	2,00
	Mirasil DM 350		(4) Dimethicone	1,00
50	B			
	Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	77,20
55	Glycerin (87% reinst)	104091	(1) Glycerin	3,00
	Konservierungsmittel			q.s.
	RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
60	C			
	Rhodicare-S		(4) Xanthan Gum	0,50

## 65 Herstellung

[0101] Phasen A und B wurden getrennt auf 75°C erhitzt, Phase C wurde bei 75°C unter Rühren langsam zu B zugegeben und es wurde gerührt, bis eine homogene Mischung entstand. Anschließend wurde Phase A zu der Mischung B/C



# DE 100 43 456 A 1

gegeben und homogenisiert. Unter Rühren wurde die erhaltene Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0102] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Seppic
- (3) Hüls AG
- (4) Rhodia GmbH

5

## Beispiel 12

### Sonnenschutzlotion (W/O)

10

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
A			
Eusolex 8300	105385	(1) 4-Methylbenzylidene Camphor	4,00
Eusolex 2292	105382	(1) Octylmethoxycinnamate, BHT	7,00
Abil WE 09		(2) Polyglyceryl-4-Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate	5,00
Jojobaöl		(3) Buxus Chinensis (Jojoba Oil)	3,00
Cetiol V		(4) Decyloleate	3,00
Prisorine 2021		(5) Isopropyl Isostearate	2,00
Paracera M		(6) Microwax	1,00
Miglyol 812, Neutralöl		(7) Caprylic/Capric Triglyceride	3,00
Propyl-4-hydroxybenzoat	1.07427	(1) Propylparaben	0,05

15

20

25

30

## B

35

Eusolex T-Aqua	105401	(1) Aqua (Water), Titanium Dioxide, Alumina, Sodium Metaphosphate, Phenoxyethanol, Sodium Methylparaben	16,00
Glycerin (87% reinst)	104091	(1) Glycerin	2,00
Natriumchlorid	106400	(1) Sodium Chloride	0,40
RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	53,40
Methyl-4-hydroxybenzoat	106757	(1) Methylparaben	0,15

50

## Herstellung

[0103] Phase B wurde auf 80°C und Phase A wurde auf 75°C erhitzt. Phase B wurde langsam in Phase A eingerührt. Das Gemisch wurde homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

55

[0104] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Th. Goldschmidt AG
- (3) Henry Lamotte GmbH
- (4) Cognis GmbH
- (5) Unichema Chemie GmbH
- (6) Paramelt
- (7) Hüls AG

60

65

# DE 100 43 456 A 1

## Beispiel 13

### Zahngel

5	ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
	A			
10	Natriumfluorid	106441	(1) Sodium Fluoride	0,06
	Karion F flüssig	152698	(1) Sorbitol	48,39
	Natriumbenzoat	106290	(1) Sodium Benzoate	0,16
	Natriumsaccharinat			0,16
15	RonaCare™ Ectoin	130200	(1) (Ectoin)	1,00
	Wasser, demineralisiert		Aqua (Water)	29,12
	B			
20	MERCARE® Olafur	111680	(1) Olafur, Propylene Glycol	1,17
	Bromchlorophen	1.03281	(1) Bromochlorophene	0,08
	Aroma 35049		(2)	0,78
25	C			
	Polyethylenglycol 400	807485	(1) PEG-8	2,34
30	Tego Betain ZF		(3) Cocamidopropyl Betaine	3,89
	Sicomet Patent Blau		(4)	0,62
	(E131), 0,1% in Wasser			
35	D			
	Sident 12		(5) Silica	7,40
	Sipemat 22 S		(5) Hydrated Silica	5,84
40				

### Herstellung

45 [0105] Phasen A und B wurden getrennt vorgemischt. Phase C wurde auf 50°C erhitzt. Phasen A und B wurden in die Phase C eingerührt und unter Vakuum vermischt. Nach langsamer Zugabe von Phase D wurde unter Vakuum homogenisiert. Es wurde weiter unter Vakuum gerührt, bis das Gel klar war.

[0106] Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA
- (2) Crissa Drebing GmbH
- 50 (3) Th. Goldschmidt AG
- (4) BASF AG
- (5) Degussa AG

### Beispiel 14

#### Mundwasser-Konzentrat

	ROHSTOFF		Gew.%
60	RonaCare™ Ectoin	(1)	1,00
	N-Cetylpyridiniumchlorid (Art.-Nr. 102340)	(1)	0,50
	Ethanol (96%) (Art.-Nr. 100971)	(1)	70,00
	Pfefferminz-Aroma 77526-34	(2)	0,15
65	Wasser, demineralisiert		Ad 100,00

# DE 100 43 456 A 1

## Herstellung

[0107] Alle Bestandteile wurden bis zur klaren Lösung gerührt.

[0108] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Givaudan-Roure, Dortmund

5

## Beispiel 15

### Lippenbalsam

10

ROHSTOFF	INCI	Gew.%
RonaCare™ Ectoin (Art.-Nr. 130200)	(1) (Ectoin)	1,00
Tagat S2	(2) PEG-20 Glyceryl Stearate	10,00
Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	20,00
Glycerin (87%) (Art.-Nr. 104091)	(1) Glycerin	20,00
Vaseline	(4) Petrolatum	35,00

15

20

## Herstellung

25

[0109] Alle Bestandteile wurden auf 75°C erhitzt und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0110] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Goldschmidt GmbH

(3) Cognis GmbH

(4) Schünmann Sasol

30

## Beispiel 16

35

### Lip Gloss

ROHSTOFF	Art.-Nr.	INCI	Gew.%
A			
Perlglanzpigmente		(1)	10,00
B			
Indopol H 100		(2) Polybutene	59,95
Bentone Gel MIO V		(3) Quaternium-18 Hectorite, Propylene Carbonate Paraffinum Liquidum (Mineral Oil)	20,00
Eutanol G		(4) Octyldodecanol	6,00
MERCARE®	130180	(1) Tocopheryl Acetate	1,00
Tocopherolacetat			1,00
Dow Corning 1403 Fluid		(5) Dimethiconol, Dimethicone,	3,00
Propyl-4-hydroxybenzoat	1.07427	(1) Propylbarabene	0,05
C			
RonaCare™ Ectoin		(1) (Ectoin)	1,00

40

45

50

55

60

65

## Herstellung

[0111] Alle Bestandteile der Phase B wurden zusammen eingewogen, erhitzt (60–70°C) und gut durchgerührt, bis eine homogene Masse entstand. Dann wurden die Phasen B und C zugegeben und nochmals durchrührt. Die homogene Mischung wurde bei 50–60°C abgefüllt.

[0112] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Amoco

(3) Rheox

(4) Cognis GmbH

(5) Dow Corning

## Beispiel 17

## Lippenherpescreme

ROHSTOFF	INCI	Gew. %
RonaCare™ Ectoin (Art.-Nr. 130200)	(1) (Ectoin)	1,00
Aciclovir	(9-[(2-Hydroxyethoxy)-methyl]guanin)	5,00
Tagat S2	(2) PEG-20 Glyceryl Stearate	10,00
Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	20,00
Glycerin (87%) (Art.-Nr. 104091)	Glycerin	20,00
Vaseline	(4) Petrolatum	35,00
Demin. Wasser	Aqua (Water)	ad 100

## Herstellung

[0113] Alle Bestandteile wurden auf 75°C erhitzt und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0114] Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA

(2) Goldschmidt GmbH

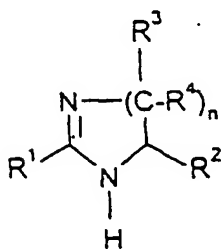
(3) Cognis GmbH

(4) Schumann Sasol

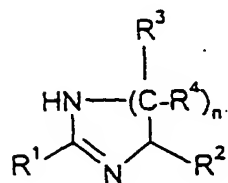
[0115] Die in den Beispielen 1 bis 17 hergestellten topischen Zusammensetzungen werden zur Stabilisierung von p53 in den Hautzellen auf die Haut appliziert.

## Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer Verbindung, gewählt aus einer Verbindung der Formel 1a, 1b



1a



1b

einem physiologisch verträglichen Salz davon und einer stereoisomeren Form davon, worin

$R^1$  H oder Alkyl,

$R^2$  H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- $R^5$ ,

$R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

$R^5$  H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest, und

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten,

zur Stabilisierung von p53.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei p53 als Gen vorliegt.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei p53 als Protein vorliegt.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form einer topischen Zusammensetzung.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form einer Nahrungsmittelzusammensetzung.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine gemäß Anspruch 1 verwendete Verbindung in einer topischen Zusammensetzung in einer Menge von 0,0001 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vorliegt.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und/oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure verwendet werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65